Commission Nationale des Dispositifs Médicaux de Diagnostic In Vitro

Compte rendu de la Séance du 17 Juin 2009



Direction de l'Evaluation des Dispositifs Médicaux

Compte rendu de la Commission nationale des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro

Séance du 17 juin 2009

Feuille de présence de la séance du 17 Juin 2009

PRESIDENT : **Marc DELPECH**

VICE-PRÉSIDENT **Jacques DE GRAEVE**

MEMBRES TITULAIRES		MEMBRES SUPPLEANTS	
COMPÉTENCES SCIENTIFIQUES DANS LES DOMAINES DES DISPOSITIFS MÉDICAUX DE DIAGNOSTIC in VITRO			
Anne BIANCHI	Présente	Eric ANGER	Excusé
Marc DELPECH	Présent	Abdelghani BOUSSAIRI	Présent
Danielle DUCHASSAING	Présente	Rémy COUDERC	Présent
Yvonne FULLA	Présente	Robin DHOTE	Présent
Philippe GILLERY	Présent	Martine FEUILHADE DE CHAUVIN	Présente
Joëlle GOUDABLE	Présente	Jérôme GUECHOT	Excusé
Liliane GRANGEOT-KEROS	Présente	Jean-Pierre GUT	Présent
Pascal HOUILLER	Excusé	Syria LAPERCHE	Présente
Jacques IZOPET	Excusé	Patricia LEWIN	Présente
Bruno LACARELLE	Présent	Pierre-Yves LE PENNEC	Présent
Dominique LASNE	Excusée	Francis MEGRAUD	Présent
Françoise MULLER	Excusée	Christopher PAYAN	Présent
Henri PORTUGAL	Présent	Bach-Nga PHAM	Présente
Bruno POZZETTO	Excusé	Marie-Liesse PIKETTY	Présent
Isabelle VILLENA	Excusée	Dominique PORQUET	Présent
SCIENTIFIQUES REPRESENTANTS MINISTERE DE L'INDUSTRIE			
Hervé FLEURY	Présent	Patrice ANDRE	Présent
ETABLISSEMENT FRANCAIS DU SANG			
Valérie BARLET	Présente	Claire KRAUSE	Présente
AGENCE DE BIOMEDECINE			
Bernard LOTY	Excusé	Marie THUONG	Excusée
ORAGNISMES REPRESENTATIFS DE L'INDUSTRIE DES DISPOSITIFS MEDICAUX DE DIAGNOSTIC in VITRO			
Yves QUINCHARD	Présent	Denis DELAVILLE	Présent
Christian PARRY	Présent	Philippe AURIOL	Excusé
CORRESPONDANT LOCAL DE REACTOVIGILANCE			
Odette AGULLES	Présente	Jean-Paul COUAILLAC	Présent
ASSOCIATION DE CONSOMMATEURS			
Jean-Luc OLIVIER	Présent	Marie-Claude FRITSCH	Excusée
ASSOCIATION DE PATIENTS			
Miguel de MELO	Excusé	Catherine AVANZINI	Présente

MEMBRES DE DROIT	
Représentant du Directeur Général de la santé Séverine BERGON	Présente
Représentant du Directeur l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins : Stéphane GEYSSENS	Excusé
Représentant du Directeur Général de l'AFSSAPS : Jean-Claude GHISLAIN	Présent

INVITÉS PRÉSENTS
Monsieur Didier INGRAND de l'Agence de Biomédecine
Monsieur Denis-Jean DAVID de l'HAS
Monsieur Antoine DISSET de l'HAS

La séance a été ouverte par M. Marc DELPECH– Président de la Commission Nationale des Dispositifs Médicaux de diagnostic in vitro

Point 1 : Approbation du compte rendu de la Commission du 16 Janvier 2009

Le compte-rendu est approuvé à l'unanimité des membres présents.

Point 2 : Identification des éventuels conflits d'intérêts

Aucun conflit d'intérêt de nature à faire obstacle à la participation aux débats des membres et experts de la Commission n'a été relevé ou déclaré.

Point 3 : Questions d'actualité

Evolution de la stratégie de dépistage du VIH en France ***Suivi de dossier***

Dans le cadre des travaux de la Haute Autorité de Santé relatifs à l'évolution de la stratégie de dépistage du VIH en France, l'Afssaps finance une étude réalisée par le Service des Maladies Infectieuses et Tropicales (SMIT) de l'Hôpital Saint-Louis, dont l'objectif est d'évaluer la sensibilité diagnostique et la praticabilité des tests rapides de dépistage (TDR) du VIH ainsi que la corrélation entre les différentes matrices de prélèvement pour lesquelles des tests sont actuellement disponibles : salive, sang total, sérum et plasma.
La présentation des résultats aux industriels aura lieu le 30 juin 2009. A l'issue de la phase contradictoire avec les fabricants, un rapport sera transmis à l'Afssaps ; les résultats feront l'objet d'une publication scientifique.

D'autre part, le passage de deux tests à un test, recommandé par la HAS, implique la modification de l'arrêté du 28 avril 2003 relatif à l'évaluation et l'utilisation des réactifs de dépistage et de confirmation des anticorps anti VIH-1 et 2. La Direction Générale de la Santé a rédigé un nouvel arrêté et l'a soumis pour avis à l'Afssaps début mai 2009. Une réunion doit avoir lieu à la fin du mois de juin avec la DGS afin de finaliser ce nouvel arrêté.

Discussion :
Ce sujet a ouvert une discussion d'ordre général sur la place des tests rapides en biologie médicale et notamment dans le cadre de la réforme de la biologie conduite sous l'égide des travaux coordonnés par Mr Michel Ballereau, conseiller général du Ministre de la santé pour les établissements de santé.
Cependant, il a été précisé que le champ couvert par l'Afssaps et la CNDMDIV concerne les produits, leurs caractéristiques techniques, le respect de la règlementation européenne notamment au regard des conditions de leur mise sur le marché, et leur surveillance en termes de sécurité sanitaire et non leur place dans la pratique française de la biologie médicale.

Réactifs de biologie moléculaire pour le diagnostic du sous-type viral H1N1 de la grippe A

Dans le cadre du dépistage du nouveau sous-type viral de la grippe A, les Centre Nationaux de Référence (CNR) début mai, ont diffusé aux laboratoires hospitaliers de référence hébergeant un laboratoire L3 un protocole de biologie moléculaire d'amplification génique par RT-PCR temps réel ciblant le gène de l'hémaglutinine H1 porcin et permettant ainsi de détecter le sous-type viral A (H1N1) 2009 spécifiquement. Cette technique est à employer en complément de la PCR ciblant le gène M pour faire la confirmation de l'infection par le nouveau virus A (H1N1). En cas de résultat positif ou douteux, les prélèvements sont ensuite envoyés au CNR pour isolement et analyses complémentaires.

Des réactifs de PCR sont produits par les industriels mais ces réactifs sont conçus pour détecter les virus de la grippe A. Ils ne sont pas spécifiques d'une souche mais rendent un résultat en terme de présence d'un virus A. L'étude réalisée par les CNR sur ces réactifs a montré que certains reconnaissent la souche H1N1 et d'autres non.

La commission évoque l'intérêt de disposer d'une liste des réactifs de détection rapide de l'antigène viral qui reconnaissent le virus H1N1.

Réactifs pour la détection de la variante de la maladie de creutzfeldt-Jacob. ***Question d'actualité***

En 2007, le Royaume-Uni a introduit une demande auprès de la commission européenne pour l'inscription en annexe II, liste A de la directive 98/79/CE relative aux DMDIV, des réactifs pour la détection de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jacob.
Or, pour les réactifs de l'annexe II, liste A, des spécifications techniques communes (STC) sont prévues dans la directive.
Ainsi, pour l'élaboration de ce document, la commission a mis en place un groupe de travail qui s'est réuni plusieurs fois. Le groupe de travail de la commission comprend des représentants d'Autorités compétentes (Royaume-Uni, Irlande, France), des experts de différents pays, des industriels.
La dernière réunion du groupe de la commission s'est tenue fin avril 2009.
Deux documents ont été finalisés :
Un premier document décrit les spécifications techniques communes proprement dites. Les difficultés rencontrées pour la rédaction de ce document ont porté sur le fait qu'il n'y a pas encore de produit clairement identifié alors que les STC sont destinées à décrire un état de l'art pour des produits connus et existants, qu'il y a de nombreuses incertitudes quant à la maladie et quant à la protéine prion anormale et qu'il y a très peu d'échantillons humains disponibles. Compte-tenu de l'état des connaissances sur le sujet qui nécessitera de pouvoir mettre à jour facilement les documents, il a été décidé d'ajouter un document supplémentaire à ces STC. Il s'agit d'un guide destiné aux industriels, organismes notifiés et Autorités compétentes. Il précise certains points de la procédure d'évaluation. De plus, ce document a l'avantage de pouvoir être modifié plus facilement que des STC et son contenu a vocation à être inclus dans les STC, quand les connaissances auront suffisamment évolué.

Point 4 : Anomalies concernant des systèmes de dépistage de la trisomie 21

Pour information

Produits concernés : Systèmes Immulite 2000 et 2500, société Siemens Healthcare -
DELFIA XPress- PAPP-A, société Perkin Elmer

Statut : Annexe II de la directive 98/79

Indication / contexte clinique : Dépistage de la trisomie 21 à l'aide des marqueurs sériques maternels au premier et deuxième trimestre de la grossesse

Contexte :
L'unité de réactovigilance de l'Afssaps a traité récemment trois dossiers concernant le dépistage de la trisomie 21.
En France, la réglementation prévoit actuellement que le dépistage de la T21 est réalisé par calcul de risque à partir des résultats du dosage des marqueurs sériques maternels du deuxième trimestre de grossesse. Le seuil retenu pour conseiller à la femme enceinte une démarche diagnostique, est de 1/250.
Cependant, cette réglementation est en passe d'évoluer et il est prévu que ce dépistage soir réalisé par un calcul de risque, combinant les résultats des dosages des marqueurs sériques maternels du premier trimestre de grossesse et la clarté nucale. Certains laboratoires réalisent d'ores et déjà le dépistage selon cette modalité. Le seuil de 1/250 reste lui inchangé.
Les dispositifs impliqués dans les déclarations de réactovigilance concernent le premier et le deuxième trimestre, deux concernent la société Siemens Healthcare, le troisième, la société Perkin Elmer.

Dans deux des trois cas, il s'agit d'une anomalie ponctuelle du dispositif ayant pour conséquence une majoration du résultat de risque rendu, impliquant potentiellement une prise en charge inadaptée (amniocentèse ou biopsie de trophoblastes). Pour ces deux dossiers, l'Afssaps a émis des recommandations à l'attention des biologistes demandant de contrôler les résultats >1/250 rendus depuis 1 mois et en cas de modification de la classe de risque de la femme enceinte, de prévenir le prescripteur.

Dans le dernier cas, il s'agit d'une erreur des valeurs de référence du logiciel de calcul de risque qui a eu pour conséquence une minoration du résultat de risque rendu impliquant une perte de chance pour la femme enceinte. En effet, celle-ci a pu être classée à tort dans la population « non à risque » et ne pas bénéficier d'une prise en charge adaptée. Ce dossier concerne la société Siemens Healthcare qui commercialise, pour le dépistage de la trisomie 21 au second trimestre, deux systèmes, Immulite 2000 et Immulite 2500 couplés au logiciel de calcul Prisca 4. L'application des médianes d'hCG de l'Immulite 2000 sur l'Immulite 2500 est à l'origine de l'anomalie.
Dés le 4 mai dernier, des médianes corrigées ont pu être intégrées sur Immulite 2500 et le dépistage, interrompu à la demande de l'Afssaps depuis le 24 avril, a pu reprendre. Les risques ont été recalculés pour toutes les femmes enceintes ayant eu, depuis le 15 octobre 2008, un risque initial >1/500 et les résultats corrigés ont été communiqués aux prescripteurs via les biologistes. 374 femmes sont ainsi passées dans la catégorie de « risque accru ».
L'Afssaps s'est assurée que tous les prescripteurs concernés avaient bien reçu l'information. Les Centres de Dépistage Prénataux ont été sollicités pour apporter leur compétence et leurs conseils aux prescripteurs pour gérer cette situation délicate. L'Association des Biologistes Agrées (ABA) a également relayé ces messages auprès de ses membres et un point d'information a été publié sur le site Internet de l'Afssaps sur ce sujet.

Point 5 : Point sur l'utilisation de la méthode ISET dans le diagnostic prénatal non invasif

Pour information

Produits concernés : ISET (Métagenex) : Isolation by Size of Tumor/Trophoblastic cells

Statut : autocertification

Indication / contexte clinique : amyotrophie spinale (SMA) – mucoviscidose - trisomie 21.

Contexte :
L'Association Française contre les Myopathies (AFM) a sollicité l'Afssaps au sujet de l'utilisation de la méthode ISET dans le cadre du diagnostic prénatal (DPN) en particulier pour le dépistage de l'amyotrophie spinale infantile (SMA).
La question principale de l'AFM est la suivante : l'Afssaps considère-t-elle que les études disponibles sont suffisantes et donc considère-t-elle la méthode comme validée pour une utilisation en diagnostic prénatal de la SMA ?
La même question va se poser pour la mucoviscidose et la trisomie 21.
Selon un des auteurs des études disponibles, la méthode ISET serait maintenant validée pour être utilisée dans le cadre du diagnostic prénatal de la SMA et de la mucoviscidose.
Or, le fabricant METAGENEX ne revendique pas à l'heure actuelle ces applications et mène actuellement des études cliniques pour valider les indications précises du produit. Le dispositif reste donc actuellement distribué et utilisé comme réactif de recherche (research use only RUO), il n'y a pas de commercialisation à visée diagnostique.

Evaluation :
Les études disponibles ont été réalisées sur des effectifs très réduits (n = 16 dont 3 femmes porteuses d'un fœtus atteint de SMA, n = 16 femmes présentant un risque de porter un enfant atteint de mucoviscidose), les premiers cas datant de 2002. En première lecture, il semble donc difficile de conclure à la validation de la méthode ISET pour prélever des cellules fœtales circulantes dans le sang maternel, cellules ensuite traitées par des méthodes classiques de dépistage prénatal.
La pratique du dépistage prénatal est encadrée de la façon suivante :

- l'ABM « agrée » chaque praticien exerçant dans le domaine du diagnostic prénatal, au vu de critères de diplôme d'origine, de formation spécifique et d'expérience,
- l'ARH « autorise » les laboratoires après avis de l'ABM.

Il n'y a pas de liste de « techniques » agréées, cependant le GBEA s'applique : si un praticien souhaitait mettre en œuvre cette technique, non validée par le fabricant du dispositif, il faudrait montrer que l'isolement des cellules fœtales par ISET est au moins aussi performant que par amniocentèse ou prélèvement de villosités choriales.

METAGENEX tient régulièrement l'Afssaps informée des études cliniques mises en route dans le but de clarifier la/les destination(s) clinique(s) de son dispositif. L'isolement de cellules fœtales dans le sang maternel fait l'objet d'un projet d'évaluation, en particulier pour le diagnostic de la trisomie 21 fœtale.

Commentaires de la Commission
Les membres de la commission s'interrogent sur la possibilité de l'utilisation d'une telle technique dans le cadre du diagnostic prénatal compte tenu du petit nombre d'études publiées (avec effectif réduit) et du nombre limité de cellules isolées par ml de sang.
Il est rappelé que l'utilisation d'une nouvelle méthode comme ISET en routine nécessite que la technique ait montré des performances au moins similaires à la technique de référence, dans ce cas le prélèvement de villosités choriales.
De même, tout changement de méthode doit s'appuyer sur une validation clinique de la technique entre laboratoires et au regard d'études internationales.

En conclusion la Commission considère à ce jour que cette technique présente des résultats encourageants dans le cadre du diagnostic prénatal mais reste actuellement au stade de la recherche et qu'il n'est pas encore envisageable de procéder en routine clinique. Compte tenu du positionnement de la société METAGENEX qui ne revendique pas à ce jour ces indications diagnostiques, l'Afssaps n'a pas eu de suite à donner sur ce sujet auprès de la société.

Point 6 : Contrôle du marché des tests rapides qualitatifs pour le dosage de la troponine Ic

Pour information

Produit(s) concerné(s) :

Troponine I Sign : société Servibio
Troponine Sign 2 : société Servibio
Troponin I : société Clearview
Troponitest : société All Diag

Statut : autocertification

Indication / contexte clinique : Les isoformes cardiaques des troponines I ou T (Tnc) représentent actuellement le marqueur biologique de choix pour les patients suspects de syndromes coronariens aigus (SCA).

Contexte : Dans le cadre de ses missions de contrôle du marché et en raison d'un certain nombre de signalements qui lui sont parvenus, l'Afssaps a engagé un contrôle de lot ponctuel sur 4 tests unitaires qualitatifs de TnIc destinés aux patients suspectés d'IMA (infarctus aigu du myocarde), notamment en site de biologie délocalisée.

Evaluation : Cette évaluation a été réalisée en comparant les résultats analytiques de ces tests à ceux obtenus avec la technique quantitative de dosage de la TnIc sur le stratus CS, utilisée dans les services de biochimie et les résultats de diagnostic clinique des patients suspects de SCA.
Les dosages ont été réalisés sur des dilutions du standard SRM 2921 (complexe ternaire de Tn TIC) et sur des sérums provenant de :

- 25 témoins (patients contrôlés SCA négatifs),
- 11 patients SCA avec ou sans sus décalage du segment ST,
- 4 patients présentant une souffrance myocardique en l'absence de SCA
- et 21 patients opérés pour chirurgie cardiaque.

Les dosages effectués sur les tests TnIc qualitatifs suivent strictement le mode d'emploi fourni par l'industriel.

Les seuils annoncés des tests qualitatifs se situent entre 0.5 et 1.5 ng/ml.
Sur le Stratus CS et selon les nouvelles recommandations, le seuil du SCA correspond au 99ème percentile d'une population de référence soit 0.07ng/ml ; la valeur seuil annoncée pour le diagnostic de l'IMA est de 0.6ng/ml à 1.5 ng/ml (cut-off).

Une évaluation de la notice au regard de la directive européenne 98/79/CE a été réalisée, ainsi qu'une comparaison avec le cahier des charges des notices d'une part et le guide de recommandation d'évaluation des réactifs de dosage des Tnc d'autre part (documents rédigés en 2006 et consultables sur www.afssaps.sante.fr). Enfin, une attention particulière a été portée à la praticabilité de ces dispositifs revendiquant l'usage en biologie délocalisée. Une fiche regroupe les caractéristiques propres à l'utilisation en site délocalisé telles que : caractéristiques du prélèvement, présentation, mode opératoire, conservation, facilité de réalisation, traçabilité des données, facilité de lecture, interprétation du résultat.

Résultats :
Sur les 4 tests :
- 2 tests ont un seuil de 1.5 ng/ml : leurs performances sont en cohérence avec les performances annoncées dans leurs notices. Toutefois, l'un de ces tests n'est utilisable que sur du sérum et pas sur du sang total ce qui remet en cause son utilité aussi bien dans les laboratoires d'analyses qui ont accès à des dispositifs plus performants, qu'en biologie délocalisée (où le sang total est le prélèvement de choix) ; il faut noter que cette utilisation en biologie délocalisée n'est pas revendiquée par le fabricant.
- le test dont le seuil revendiqué est de 0.5 ng/ml, présente un écart par rapport aux performances revendiquées. La mise sur le marché de ce dispositif a été arrêtée à l'initiative du fabricant.
- le test dont le seuil est de 1.0 ng/ml, présente un défaut de performances par rapport aux performances annoncées. Ce test n'est positif pour aucune des dilutions du standard SRM 2921 et des échanges sont en cours avec le fabricant sur ce dossier.
- la comparaison avec le Stratus CS confirme que, compte tenu de leurs seuils et de leurs performances, ces tests rapides ne peuvent pas être utilisés dans les mêmes conditions que le Stratus CS - ou autres analyseurs équivalents - qui présentent un seuil IMA situé entre 0.6 et 1.5 ng/ml.
- en ce qui concerne le domaine d'utilisation : l'indication de la signification clinique du seuil du test, au regard des recommandations internationales relative à la définition du SCA et à l'utilisation des marqueurs cardiaques dans ce contexte (valeur de la troponine au 99ème percentile d'une population de référence avec un CV<10%), est peu explicite dans les notices.
L'intérêt de l'utilisation dans ce contexte doit être précisé.

Commentaires de l'expert :
Actuellement, la standardisation des réactifs de troponine n'est pas possible : on peut seulement demander aux fabricants de les positionner par rapport au seul matériau de référence disponible : le SRM 2921.
Les valeurs seuils des tests qualitatifs sont très supérieures à celles obtenues par les analyseurs utilisés dans les services de biochimie et par les tests quantitatifs adaptés à la biologie délocalisée.
La question réside donc dans le domaine d'utilisation de ces tests. Le dosage de la troponine est justifié quand le patient présente une forte suspicion de SCA avec un ECG non contributif (60% des cas). On peut alors considérer deux situations :

- à l'hôpital, les services de biochimie sont équipés avec des techniques quantitatives sur automate et les services cliniques et d'urgence utilisent aussi des techniques quantitatives sur des appareils de biologie délocalisée avec des seuils et des performances comparables. Dans ce contexte, l'utilisation des TDR décrits précédemment est inadaptée.
- en dehors des structures hospitalières,
    1. le patient est envoyé par son médecin dans un laboratoire d'analyses de biologie médicale (LABM) : le risque peut être alors considéré comme faible puisque le patient est en état de se rendre au laboratoire. Les LABM disposent de nombreux dispositifs quantitatifs qui permettent de rendre un résultat chiffré et ainsi de stratifier le risque. L'utilisation des tests rapides qualitatifs dans les LABM est donc inadaptée et entraîne une perte de chance possible pour la prise en charge des patients.

    2. il y a une forte suspicion de SCA et le médecin doit alors intervenir en urgence ou faire intervenir le samu. Dans ce cas ou dans des zones géographiques isolées, l'utilité d'un test qualitatif avec un seuil de cet ordre peut alors se justifier pour confirmer l'urgence de la prise en charge.

Commentaires de la Commission :
Il est important que le contexte d'utilisation de ces tests soit précisé dans les notices des produits. A cette fin il est prévu que l'Afssaps demande aux fabricants de mettre en conformité les notices.
D'autre part il est proposé que l'Afssaps et les experts préparent des recommandations d'usage de ces tests afin de préciser les situations où ils présentent un intérêt compte-tenu notamment de leur seuil.

Point 7 : Recommandations concernant l'utilisation des tests unitaires à lecture visuelle

Point d'étape

Produit(s) concerné(s) : Les tests unitaires à lecture visuelle (Immunodot, Immunochromatographie…).

Statut : plusieurs statuts

Indication / contexte clinique : multidisciplinaire

Contexte :
Les résultats des opérations du Contrôle National de Qualité (CNQ) ont mis en évidence de façon itérative un taux de résultats « faussement négatifs » avec les tests unitaires sur support membranaire à lecture visuelle (Immunodot, Immunochromatographie…) supérieur à celui des autres techniques lors de leur utilisation dans les laboratoires. Suite à ces observations, l'Afssaps a réuni des représentants de biologistes hospitaliers et privés et d'industriels dans le but de définir des actions permettant d'améliorer ces résultats.

Evaluation :
Il a été retenu la nécessité de mettre en place deux types d'action :
- élaboration de recommandations à l'usage des biologistes. Ces recommandations concernent les tests de laboratoire utilisés sous la responsabilité du biologiste (en laboratoire ou en unité de soins).
- élaboration de recommandations techniques à destination des industriels (conception et fabrication).

Le projet de recommandations à destination des biologistes a été présenté à la Commission.

Commentaires de la Commission :
Le principe et les grandes lignes de ces recommandations ont été retenus par la Commission.

Concernant les recommandations à destination des industriels deux pistes sont à l'étude :
- travailler sur une charte technique et graphique unique pour l'ensemble des modes opératoires qui sont distribués en plus des notices afin de minimiser les causes d'erreurs
- travailler sur la notion d'aptitude à l'utilisation dans un environnement présentant des variations possibles (température, luminosité…), en particulier en ce qui concerne la phase de lecture.

Ces travaux auront vocation à influencer la réflexion actuellement en cours sur la révision de la directive 98/79/CE en ce qui concerne les exigences essentielles spécifiques à ce type de tests.

Point 8 : Surestimation de la glycémie capillaire chez certains nouveau-nés avec le lecteur de glycémie Contour TS

Pour information

Produits concernés : Lecteurs de glycémie Contour TS

Statut : Annexe IIB

Indication : Mesure de la glycémie capillaire - Néonatalogie

Contexte :
Le lecteur de glycémie Contour TS est commercialisé par la société Bayer Healthcare depuis septembre 2007.
En juin et juillet 2008, plusieurs incidents survenus en France ont été déclarés à l'Afssaps. Ils concernaient une surestimation significative de la glycémie chez des nouveaux nés de plus de un jour, sans conséquence clinique observée. Au vu de l'analyse de risque liée à ce défaut de performance (délai à la prise en charge d'une hypoglycémie néonatale aux conséquences neurologiques irréversibles), l'Afssaps a adressé, le 11/07/08, aux utilisateurs concernés, une recommandation leur demandant de ne pas utiliser ce dispositif en néonatalogie dans l'attente d'informations complémentaires.

Evaluation : En août 2008, à la demande de la société Bayer Healthcare, de nouvelles investigations ont été menées dans un centre hospitalier français. Ces études ont confirmé la surestimation de la glycémie néonatale par le lecteur Contour TS sans que la cause de cette surestimation n'ait pu être identifiée.

Actions en cours : Au vu de ces résultats, il est donc apparu nécessaire de modifier la notice des lecteurs concernés en y ajoutant la restriction d'utilisation de juillet 2008. Le fabricant a mis à jour sa notice d'utilisation ainsi que l'ensemble de la documentation technique du lecteur en apposant la mention suivante : "le lecteur Contour TS ne doit pas être utilisé en France chez les nouveaux nés".
Dans l'attente de ces modifications, à la demande de l'Afssaps, Bayer Healthcare a adressé un courrier d'information faisant un point de la situation, à l'ensemble des utilisateurs concernés.
Suite à la présentation de ce dossier au groupe vigilance européen et à l'envoi d'une notification européenne, d'autres pays évaluent la pertinence de mettre en place des mesures similaires sur leur territoire.

Commentaires de la commission : la commission n'a pas émis de remarque particulière concernant ce dossier.

Point 9 : Suite des incidents de vigilance dus aux interférences lecteur de glycémie-Icodextrine

Pour information

Produits concernés : Lecteurs de glycémie

Statut : DMDIV annexe II B

Indication / contexte clinique : Mesure de la glycémie capillaire-Interférence avec l'icodextrine

Contexte : Depuis fin 2003, des incidents graves ont été observés chez des patients diabétiques utilisant des lecteurs de glycémie, traités par dialyse péritonéale contenant de l'Icodextrine.

Evaluation : Lors des dialyses avec ce produit, la métabolisation de ce polymère génère des taux systémiques de maltose susceptibles d'interférer avec la GDH-PQQ (enzyme présente dans les bandelettes). Il existe alors un risque de surestimation de la glycémie qui, chez ces patients diabétiques, peut conduire à de mauvaises décisions thérapeutiques et donc à des hypoglycémies plus ou moins graves.

Actions réalisées :
Depuis 2004, des mesures correctives successives ont été mises en place pour diminuer le risque lié à l'utilisation des lecteurs concernés chez les patients diabétiques dialysés. Les dispositifs concernés en France étaient les lecteurs de glycémie Glucotrend et Accu-Chek (société Roche Diagnostics), Freestyle Papillon et Freestyle mini (société Abbott).
En 2008, la société Baxter qui commercialise la solution de dialyse a réalisé une communication à l'attention des professionnels de santé et parallèlement, l'Afssaps a envoyé un courrier demandant à l'ensemble des fabricants de lecteurs de l'informer de toute commercialisation de lecteur de glycémie ayant ce principe de dosage.
Ces informations sont disponibles sur le site internet de l'Afssaps.

Point de situation :
A ce jour, la société Roche ne commercialise plus de lecteur utilisant l'enzyme interférant avec l'icodextrine. En effet, depuis début 2009, la société Roche commercialise des lecteurs Accu-Chek Performa utilisant une nouvelle enzyme n'interférant plus avec l'icodextrine.
La société Abbott commercialise actuellement les lecteurs Freestyle uniquement en ville mais elle envisage cependant d'étendre la commercialisation des lecteurs Freestyle au marché hospitalier.

Par ailleurs, la société Lifescan a expliqué lors d'une réunion, au cours de laquelle elle a présenté le travail de recherche et développement effectué sur la conception d'un nouveau lecteur utilisant l'enzyme GDHPQQ, qu'elle avait stoppé la démarche de commercialisation de ce dernier, suite aux conclusions négatives de leur analyse de risque. Cette société a également présenté ces travaux aux principales autres autorités compétentes.

Commentaires de la commission Cette discussion a été l'opportunité d'aborder les difficultés d'harmonisation des unités pour la mesure de la glycémie au sein d'un même établissement de santé.

Point 10 : Projet d'arrêté relatif aux recherches biomédicales portant sur les DMDIV

Pour information : *Sujet déjà présenté lors de la séance du 16 janvier 2009 (cf. compte rendu*)

Contexte / évolution :

Une réunion à la DGS a permis de finaliser la définition d'une recherche biomédicale portant sur les DMDIV. L'arrêté du 11 mai 2009 a été publié au JO le 23 mai 2009. La DGS a adressé au Syndicat de l'industrie du diagnostic in vitro (SFRL) un courrier concernant l'accès aux échantillons à des fins de fabrication ou d'utilisation en vue d'effectuer des contrôles ou des études de performances ; l'échange a permis de conforter certains points, en particulier la notion de consentement dans le cadre des échantillons récupérés à partir d'un fond de tube, d'un tube supplémentaire ou d'une prise de sang spécifique.

Définition de la RBM pour les DMDIV : arrêté du 11 mai 2009 relatif aux définitions de certaines catégories de recherches biomédicales.

« Les recherches biomédicales portant sur un dispositif médical de diagnostic in vitro sont entendues comme tout essai clinique visant à évaluer les conséquences cliniques de l'utilisation d'un ou plusieurs dispositifs médicaux de diagnostic in vitro ou tout essai clinique portant sur un dispositif médical de diagnostic un vitro nécessitant pour les seuls besoins de la recherche, la pratique d'un acte médical comportant des risques autres que négligeables ».

Interprétation :

Le tableau illustrant les différentes catégories d'études et les obligations liées a été simplifié et précise notamment les cas nécessitant l'avis de non opposition ou de consentement écrit.

Commentaires de la Commission :
Les représentants du SFRL ont souligné l'importance de ces travaux pour les industriels du secteur.
Concernant l'avis de non opposition, il a été proposé que cet avis puisse figurer aussi sur le carnet médical des patients hospitalisés ou bien éventuellement sur les comptes rendus d'analyses remis aux patients.

Conclusion : Le tableau sera publié sur le site Internet de l'Afssaps (http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/38bbf1df6d0e4045ab5d8e11325e0486.pdf).

Point 11 : Validation clinique – retour sur les travaux et articulation avec la révision de la directive 98/79/CE

Pour information

Le thème de travail : « Validation clinique des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro» a été proposé lors de la séance du 16 janvier 2009.

Depuis, une première réunion de travail s'est tenue fin mars 2009 avec 9 participants.
Ces travaux de la CNDMDIV sont destinés à suivre en miroir les travaux initiés par le GHTF (Global Harmonization Task Force) sur le thème de l'évidence clinique pour les DM-DIV. Le GHTF a demandé à son Sous-Groupe IVD de préparer pour les DM-DIV des guides équivalents à ceux existants déjà pour les Dispositifs Médicaux en général. Ces guides explicitent les concepts liés à l'évidence clinique et les méthodes de démonstration utilisées par les fabricants.
Le Sous-Groupe IVD du GHTF s'est réuni sur ce thème une première fois en avril 2009 et commencera ses travaux en juin lors de la réunion du groupe prévue à Paris.

Pour les DMDIV, la directive 98/79/CE prévoit que les dispositifs aient des performances en conformité avec leur utilisation, mais ne prévoit pas l'obligation de démonstration de la validation clinique des tests dans leur contexte d'utilisation. La prochaine révision de la directive DIV envisagée par la Commission Européenne est l'occasion de se pencher à nouveau sur cet aspect de la directive, en intégrant de façon claire la notion d'évidence clinique dans les exigences essentielles.
La révision de la directive DIV devrait être mise en route quelles que soient les décisions prises dans le cadre du projet de refonte des directives sur les dispositifs médicaux.
Les guides du GHTF serviront sans doute de base aux réflexions sur la révision de la directive DIV.

Il est donc important de suivre les travaux du GHTF et de formuler dès à présent les avis de la Commission CN DMDIV sur le thème de la validation ~~?~~ clinique des DIV.

Point 12 : Points divers

Systèmes d'information DEDIM :
Une présentation du projet relatif aux futurs systèmes d'information de la DEDIM a été faite aux membres de la Commission. Cet outil proposera notamment un extranet collaboratif qui facilitera les déclarations de vigilance et les échanges d'informations entre les experts et l'Afssaps.

Nouveau Site Internet :
Dans le cadre de la refonte du site internet de l'Afssaps, ont été présentés les principes de la nouvelle architecture et des perspectives d'évolution en termes d'abonnement aux listes d'information via des flux RSS (Rich Site Summary – service proposé aux utilisateurs du site afin d'être tenu informé en temps réel des nouveautés).

Thématiques de travail :
Un total de 4 thématiques a à ce jour été retenu :
- Le thème « validation clinique des DMDIV », qui a donné lieu à une première réunion de travail
- Le thème « nouvelles technologie », la première réunion étant organisée ce 17 juin
- Le thème « réactovigilance » qui doit s'inscrire dans la poursuite des travaux notamment méthodologiques débutés lors du premier mandat de la Commission et donnera lieu à une réunion en Septembre
- Le thème « diabète » qui est aussi dans la continuité des travaux engagés pendant le premier mandat de la Commission et doit donner lieu à une réunion à l'automne

Il a été fait état de la proposition de retenir un thème lié à l'anatomo-cytopathologie.
Enfin, en ce qui concerne la thématique des « autotests » retenue lors du premier mandat de la Commission, compte-tenu des travaux déjà réalisés et des problématiques identifiées, l'Afssaps réfléchit actuellement à la possibilité d'élargir ce thème à tous les sujets liés au grand public, l'approche étant la même pour les DM et les DMDIV.